

PREPARATION CONTAINING BISOPROLOL

Publication number: JP2002308762

Publication date: 2002-10-23

Inventor: KANAI TATSUO

Applicant: NICHIKO PHARMACEUTICAL CO LTD

Classification:

- international: A61K9/20; A61K31/138; A61K47/26; A61K47/38;
A61P9/06; A61P9/10; A61P9/12; A61P25/02;
A61K9/20; A61K31/138; A61K47/26; A61K47/38;
A61P9/00; A61P25/00; (IPC1-7): A61K31/138;
A61K9/20; A61K47/26; A61K47/38; A61P9/06;
A61P9/10; A61P9/12; A61P25/02

- european:

Application number: JP20010112171 20010411

Priority number(s): JP20010112171 20010411

Report a data error here

Abstract of JP2002308762

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a bisoprolol-containing preparation having excellent storage stability. SOLUTION: The bisoprolol-containing preparation contains a granulated material containing (a) bisoprolol or its salt, (b) lactose and (c) a cellulose derivative selected from hydroxypropylcellulose and methylcellulose in non- molten state. It can be produced as a preparation containing granules produced by wet-granulation method (granule composed of e.g. 1-10 wt.% bisoprolol fumarate, 60-95 wt.% lactose and 1-10 wt.% cellulose derivative mentioned above).

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

6/7

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-308762

(P2002-308762A)

(43) 公開日 平成14年10月23日 (2002. 10. 23)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード* (参考) |
|-------------------------------------|------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/138 | | A 6 1 K 31/138 | 4 C 0 7 6 |
| 9/20 | | 9/20 | 4 C 2 0 6 |
| 47/26 | | 47/26 | |
| 47/38 | | 47/38 | |
| A 6 1 P 9/06 | | A 6 1 P 9/06 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁) 最終頁に続く | | | |

(21) 出願番号 特願2001-112171(P2001-112171)

(22) 出願日 平成13年4月11日 (2001. 4. 11)

(71) 出願人 592073695

日本医薬品工業株式会社

富山県富山市総曲輪1丁目6番21

(72) 発明者 金井 達夫

富山県富山市岩瀬白山町64-3

(74) 代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス (外 3 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビソプロロール含有製剤

(57) 【要約】

【課題】 保存安定性に優れたビソプロロール含有製剤を提供する。

【解決手段】 ビソプロロール含有製剤であって (a) ビソプロロール又はその塩、(b) 乳糖、及び (c) ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースからなる群から選ばれるセルロース誘導体を非溶融状態で含む造粒物を含む製剤。例えば湿式造粒法により調製された造粒物 (例えば 1 ~ 10 重量% のフマル酸ビソプロロール、60 ~ 95 重量% の乳糖、及び 1 ~ 10 重量% の上記セルロース誘導体からなる) を含む製剤として製造できる。

| |
|-----------------------|
| FP05-0012 -00WC-HM |
| 05.3.22 |
| SEARCH REPORT |

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビソプロロール含有製剤であって

(a) ビソプロロール又はその塩、(b) 乳糖、及び(c) ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースからなる群から選ばれるセルロース誘導体を非溶融状態で含む造粒物を含む製剤。

【請求項2】 1～10重量%のフマル酸ビソプロロール、60～95重量%の乳糖、及び1～10重量%の上記セルロース誘導体を含む造粒物を含む請求項1に記載の製剤。

【請求項3】 湿式造粒法により調製された造粒物を含む錠剤の形態である請求項1又は2に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は心臓、循環系及び脈管系疾患の治療及び予防薬として有用なビソプロロールを含有する安定な製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 フマル酸ビソプロロールは強力な β -受容体遮断作用を有し、心臓、循環系及び脈管系疾患の治療・予防薬として臨床で用いられているが（商品名「メインテート錠」）、加水分解を受け易いという欠点を有している。通常の製剤化工程で用いられる賦形剤（乳糖や結晶セルロースなど）や結合剤（ポリビニルピロリドンなど）をフマル酸ビソプロロールに配合すると、吸湿水分によって該化合物が加水分解され、製剤中の有効成分の含有量が低下するという問題があった。

【0003】 上記の問題を解決するために、当該化合物に賦形剤としてマンニト、結合剤としてポリエチレングリコールを配合した製剤が提案されており（特開平4-202131号公報）、ポリエチレングリコールの熱溶融を利用した溶融造粒法による錠剤の製造方法が開示されている。しかしながら、このようにして製造された錠剤は必ずしも十分な安定性を有しておらず、また防湿効果の少ない包装形態、例えばPTP包装や無包装状態の錠剤を加温加湿条件下に放置すると錠剤表面の荒れや錠剤硬度の低下が認められる。このため、製剤の製造時のみならず、流通段階や薬局等における管理環境に十分配慮しなければならないという問題がある。防湿性の高いフィルムコーティングを施すことにより上記の問題をある程度回避することもできるが、付加的な製造工程が必要になり、製造コストの上昇をまねくという問題がある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明の課題は、ビソプロロールを含有する安定な製剤を提供することにある。より具体的には、流通段階や薬局において格別の保存条件を必要とせず、長期にわたって安定なビソプロロール含有製剤を提供することが本発明の課題である。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、フマル酸ビソプロロール、乳糖及び特定のセルロース誘導体を非溶融状態で含

む組成物が極めて優れた保存安定性を有しており、この組成物を含む製剤では低防湿包装形態下においても有効成分の含有量が低下せず、製剤表面の荒れや製剤硬度の低下が生じないことを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0005】 すなわち、本発明は、ビソプロロール含有製剤であって

(a) ビソプロロール又はその塩、(b) 乳糖、及び(c) ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースからなる群から選ばれるセルロース誘導体を非溶融状態で含む造粒物を含む製剤を提供するものである。

【0006】 この発明の好ましい態様によれば、1～10重量%のビソプロロール、60～95重量%の乳糖、及び1～10重量%の上記セルロース誘導体を含む造粒物を含む上記の製剤が提供される。この製剤は錠剤として調製されることが好ましく、フマル酸ビソプロロールを有効成分として含有することが好ましい。また、湿式造粒法により調製された造粒物を含む錠剤の形態である上記の製剤も本発明の好ましい態様として提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】 本発明の製剤に有効成分として含まれるビソプロロールは遊離形態であってもよいが、生理学的に許容される塩の形態であることが好ましい。塩の種類は特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩などの鉱酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩などを挙げることができる。これらのうち、フマル酸塩が最も好ましい。ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースはそれぞれ医薬品添加物として汎用されており、市販品を容易に入手することが可能である。セルロース誘導体は2種以上を組み合わせてもよい。

【0008】 本発明の製剤において、(a) ビソプロロール又はその塩、(b) 乳糖、及び(c) ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースからなる群から選ばれるセルロース誘導体は、実質的に非溶融状態の組成物として造粒物中に含まれる。上記造粒物中に含まれる上記成分の割合は特に限定されないが、例えばビソプロロールを1～10重量%、乳糖を60～95重量%、及びヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースからなる群から選ばれるセルロース誘導体を1～10重量%の割合とすることが好ましい（割合は組成物全重量に対する重量%である）。

【0009】 本発明の製剤の形態は特に限定されないが、経口投与用の固形製剤として調製することが望ましく、とくに好ましいのは錠剤の形態である。本発明の製剤の製造は、上記の造粒物に加えて、必要に応じて他の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物の種類は特に限定されず、当業者が製剤の種類や所望の性質などに応じて適宜選択できるが、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などを使用することができる。これらの製剤

用添加物は、上記の造粒物中には配合しないことが好ましい。

【0010】賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの製剤用添加物の種類は特に限定されず、固体製剤、好ましくは錠剤の調製に通常用いられるものはいずれも使用することができる。例えば賦形剤としてマンニトール、デンプン類、リン酸水素カルシウムなどを用いることができ、組成物重量に対して10～20重量%の範囲で用いるのが好ましい。崩壊剤としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロー 10 ス、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。これら崩壊剤は1～10重量%の範囲で用いるのが好ましい。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ワックス類などが挙げられる。滑沢剤は0.5～5重量%の範囲で用いるのが好ましい。

【0011】本発明の製剤の製造方法は特に限定されず、造粒物に含まれる組成物において上記成分(a)～(c) 20 が非溶融状態で存在するように製造できるものであればいかなる方法を採用してもよい。例えば、上記組成物からなる造粒物を湿式造粒法で製造して、該造粒物を含む製剤を製造することが好ましい。湿式造粒法としては、例えば流動層造粒法、高速攪拌造粒法、押し出し造粒法、攪拌流動造粒法などが挙げられる。流動層造粒法ではフローコーター(フロイント産業)、高速攪拌造粒法ではハイスピードミキサー(深江産業)、パーチカルグラニュレーター(パウレック)、押し出し造粒法ではツインドーム(不二パウダル)、攪拌流動造粒法ではスパイラ 30 ーフロー(フロイント産業)、マルチプレックス(パウレック)など、固形剤の製造に一般的に用いられる造粒機を使用することが可能である。

【0012】例えば、有効成分としてフマル酸ビスプロロールを用い、乳糖及びセルロース誘導体を用いて湿式造粒法により上記(a)～(c)成分からなる造粒物を調製し、さらにこの造粒物を圧縮成形して錠剤の形態の製剤を製造することができる。混合や造粒などの操作は、い 40 ずれもこの技術分野において汎用されており、当業者は適宜実施することができる。例えばフマル酸ビスプロロール及び乳糖の混合粉末をヒドロキシプロピルセルロースの5%溶液で流動層造粒することにより好適な造粒物 50 が得られる。造粒の際に使用する溶媒の種類は特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、塩化メチレン、水、あるいはこれらの混液等が挙げられる。このように得られた造粒物は所望の粒子径に整粒後、さらに崩壊剤、滑沢剤などを必要に応じて添加し、打錠機等により圧縮成型することで錠剤を得ることができる。

【0013】本発明の製剤は、低防湿条件の包装形態(一般に錠剤を包装する際に外気水分の透過性に特に配

慮しない形態のことを意味する)において長期保存しても安定である。例えば、ポリエチレン製のフィルムをヒートシールした袋に錠剤を入れ包装した形態や、PTP包装の形態、アルミニウムビロー包装を開封した形態、硬質塩化ビニル単層シート(例えばスミライトVSS110 1、1104、いずれも住友ベークライト製)を用いたPTP包装の形態などの低防湿条件の包装形態において、本発明の製剤は60℃で1ヶ月間保存しても有効成分含有量の低下はほとんど認められない。また、40℃、75%RH下に1ヶ月間保存した場合においても錠剤の硬度低下及び外観変化は認められないという特徴がある。従って、本発明の製剤、好ましくは本発明の錠剤は防湿性の高いフィルムコーティングを施すことなく、裸錠の剤形で長期間の安定性を確保できる。

【0014】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例1

フマル酸ビスプロロール200g、乳糖3560gを混合後、流動層造粒機(WSG-5:パウレック製)に入れ、これにヒドロキシプロピルセルロース(商品名HPC-L)5%エタノール溶液を2000gスプレーした。スプレー終了後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒した。整粒品3860gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100g、ステアリン酸マグネシウム40gを混合し、ロータリー打錠機(AQUA0518:菊水製作所製)にて、直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0015】実施例2

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖178gを混合後、流動層造粒機(フローコーターミニ:フロイント産業製)に入れ、これにメチルセルロース(商品名SM-15)5%エタノール・塩化メチレン混合溶液(混合比率5:5)を100gスプレーした。スプレー終了後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒した。整粒品193gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5g、ステアリン酸マグネシウム2gを混合し、単発式打錠機(6B-2:菊水製作所)にて、直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0016】実施例3

フマル酸ビスプロロール100g、乳糖3280gを混合後、流動層造粒機(WSG-5:パウレック製)に入れ、これにヒドロキシプロピルセルロース5%エタノール溶液を2000gスプレーした。スプレー終了後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒した。整粒品3480gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース80g、ステアリン酸マグネシウム40gを混合し、ロータリー打錠機(AQUA0518:菊水製作所製)にて、直径6.0mm、1錠90mgの錠剤を得

た。

【0017】実施例4

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖178gを混合後、乳鉢に入れ、これにヒドロキシプロピルセルロース5%エタノール溶液を100g添加した。乳鉢中で約5分間混練後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒

した。整粒品193gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5g、ステアリン酸マグネシウム2gを混合し、単発式打錠機（6B-2：菊水製作所）にて、直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0018】

【表1】

| 成 分 | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 | 実施例4 |
|---------------------------|-------|-------|------|-------|
| フマル酸ビスプロロール | 5.0 | 5.0 | 2.5 | 5.0 |
| 乳糖 | 89.0 | 89.0 | 82.0 | 89.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) | 2.5 | | 2.5 | 2.5 |
| メチルセルロース (SM-15) | | 2.5 | | |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH22) | 2.5 | 2.5 | 2.0 | 2.5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 合計 | 100.0 | 100.0 | 90.0 | 100.0 |

数値は1錠あたりの配合量（単位＝mg）

【0019】比較例1

フマル酸ビスプロロール10g、マンニット152g、ポリエチレングリコール6000 30gを混合しフローコーターミニに入れた。これを吸気温度90℃で約15分間流動し、熔融造粒した。その後ヒーターを切り、冷却後、造粒物を取り出して22メッシュ篩にて整粒した。整粒品192gに対してステアリン酸マグネシウム2g、タルク6gを加えて混合後、単発式打錠機にて直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0020】比較例2

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖154g、結晶セルロース（商品名アビセルPH101）28gを混合しフローコーターミニに入れた。これにポリビニルピロリドン6gを含むエタノール溶液を吸気温度50℃でスプレーした。流動層乾燥後22メッシュ篩にて整粒した。整粒品198gに対してステアリン酸2gを加えて混合した後、単発式打錠機にて直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0021】比較例3

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖154g、結晶セルロース28gを混合して乳鉢に入れた。これにポリビニルピロリドン6gを含むエタノール溶液を添加し、乳鉢中で約5分間混練後、流動層乾燥した。流動層乾燥後22メッシュ篩にて整粒した。整粒品198gに対してステアリン酸2gを加えて混合後、単発式打錠機にて直

径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0022】比較例4

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖178gを混合後、流動層造粒機（フローコーターミニ：フロイント産業製）に入れ、これにポリビニルピロリドン（商品名PVP K-30）5%エタノール溶液を100gスプレーした。スプレー終了後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒した。整粒品193gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5g、ステアリン酸マグネシウム2gを混合し、単発式打錠機（6B-2：菊水製作所）にて直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0023】比較例5

フマル酸ビスプロロール10g、乳糖178gを混合後、流動層造粒機（フローコーターミニ：フロイント産業製）に入れ、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名TC-5RW）5%エタノール・水混合溶液（1：1）を100gスプレーした。スプレー終了後、流動層乾燥し22メッシュ篩にて篩過整粒した。整粒品193gに対して、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース5g、ステアリン酸マグネシウム2gを混合し、単発式打錠機（6B-2：菊水製作所）にて直径6.5mm、1錠100mgの錠剤を得た。

【0024】

【表2】

| 成 分 | 比較例 1 | 比較例 2 | 比較例 3 | 比較例 4 | 比較例 5 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| フマル酸ビスプロロール | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| マンニトール | 76.0 | | | | |
| 乳糖 | | 77.0 | 77.0 | 89.0 | 89.0 |
| 結晶セルロース (アビセル PH101) | | 14.0 | 14.0 | | |
| ポリエチレングリコール 6000 | 15.0 | | | | |
| ポリビニルピロリドン (PVP K-30) | | 3.0 | 3.0 | 2.5 | |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5RW) | | | | | 2.5 |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH22) | | | | 2.5 | 2.5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | | | 1.0 | 1.0 |
| タルク | 3.0 | | | | |
| ステアリン酸 | | 1.0 | 1.0 | | |
| 合計 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

数値は1錠あたりの配合量（単位＝mg）

【0025】試験例

実施例1～4で得た錠剤及び比較例1～5で得た錠剤を、それぞれポリエチレン袋に入れ、60℃下で1ヶ月間保存した後、フマル酸ビスプロロールの含有量を測定し、保存前の含量を100%として残存率を求めた。また、40℃で75%RH下に1ヶ月間保存した後の錠剤硬度及び外観変化を確認し、保存前と比較した。結果を表3に示す。

【0026】実施例1～4の錠剤中の有効成分の残存率はいずれの高い値を示したが、比較例1～5の錠剤では

残存率はいずれも低下した。実施例1～4の錠剤ではいずれも保存前と比較して硬度変化が少なかったが、ポリエチレングリコールを使用して熔融造粒法で製造した錠剤（比較例1）では硬度が大きく低下した。また、実施例1～4の錠剤ではいずれも保存前と比較して錠剤の外観に変化は認められなかったが、ポリエチレングリコールを使用して熔融造粒法で製した錠剤（比較例1）は錠剤表面が荒れた状態に変化した。

【0027】

【表3】

| | 60℃ 1ヶ月後の残存率 (%) | 錠剤硬度 (N) | | 40℃75%RH 1ヶ月後の外観 |
|-------|------------------|----------|-----------------|------------------|
| | | 保存前 | 40℃ 75%RH 1ヶ月保存 | |
| 実施例 1 | 98.7 | 70.2 | 63.8 | 変化なし |
| 実施例 2 | 95.7 | 37.6 | 35.5 | 変化なし |
| 実施例 3 | 97.5 | 42.3 | 41.3 | 変化なし |
| 実施例 4 | 97.8 | 41.7 | 39.4 | 変化なし |
| 比較例 1 | 84.3 | 46.3 | 23.1 | 表面荒れ |
| 比較例 2 | 90.6 | 73.3 | 84.0 | 変化なし |
| 比較例 3 | 89.1 | 72.8 | 81.2 | 変化なし |
| 比較例 4 | 86.2 | 55.8 | 46.8 | 変化なし |
| 比較例 5 | 87.6 | 35.5 | 31.7 | 変化なし |

【0028】

【発明の効果】本発明の製剤は保存安定性に優れており、低防湿包装形態下においても有効成分の含有量が低

下せず、製剤表面の荒れや製剤硬度の低下が生じないという特徴を有している。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | ターム (参考) |
|----------------------------|-------|---------|----------|
| A 6 1 P | 9/10 | A 6 1 P | 9/10 |
| | 9/12 | | 9/12 |
| | 25/02 | | 25/02 |
| | 1 0 5 | | 1 0 5 |

F ターム (参考) 4C076 AA36 BB01 CC11 CC12 CC13
DD41 DD66 EE32 FF36 FF65
GG02 GG14
4C206 AA01 FA21 KA01 KA15 MA03
MA05 MA28 MA55 MA72

10